



北海道公立大学法人  
**札幌医科大学**  
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症では末梢血濾胞性ヘルパーT細胞と制御性B細胞が異常な割合を示す)
Author(s) 著者	浅井, 悠一郎
Degree number 学位記番号	乙第 3082 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2020-02-07
Original Article 原著論文	Respiratory research 2019 in press
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Publisher Version

## 学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	乙第 3082 号	氏 名	浅井 悠一郎
<p>論文題名</p> <p>Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis</p> <p>研究目的</p> <p>Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)は慢性進行性で予後不良な特発性間質性肺炎 (IIPs)の一つである。IPF の病因には不明な点が多いが、獲得免疫との関連を示す報告がいくつかみられる。B 細胞の増殖、分化を強力に誘導する濾胞性ヘルパーT(Tfh)細胞や免疫反応を抑制する制御性 B(Breg)細胞が近年新たな免疫細胞として注目されており、自己免疫疾患や、アレルギー疾患との関係が報告されている。これらの細胞と IPF の関連についてはいまだ明らかではない。今回我々は、IPF と健常群において Tfh 細胞や Breg 細胞の割合、重症度との相関について比較し検討した。</p> <p>研究方法</p> <p>2016 年 2 月から 2016 年 9 月までに札幌医科大学附属病院を受診した IPF 患者のうち、文書にて同意が得られた 18 名(男性 14 名、女性 4 名、年齢 <math>68.2 \pm 7.13</math> (50-79)歳)を調査対象とした。IPF の診断には 2011 年の ATS/ERS/JRS/ALAT による診断基準を用いた。健常対象として、呼吸器疾患や膠原病、リウマチ性疾患及びアレルギー疾患の既往がない 21 名(男性 7 名、女性 14 名、年齢 <math>67.8 \pm 9.09</math> (57-88)歳)のデータを用いた。末梢血 20ml を採取し、その血液からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーにて Breg 細胞数、Tfh 細胞数、Tfh 細胞のサブセット、ICOS および PD-1 陽性 Tfh 細胞の割合を調べた。IPF の診断から採血までの期間はさまざま、採血までの中央期間は 17.4(0-35)ヶ月であった。また、ステロイドや免疫抑制剤が使用されている患者は除外した。</p> <p>研究結果</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) IPF 群は健常群と比較して、Tfh 細胞の割合が高く、特に活性型(PD-1+ICOS+)Tfh 細胞の割合が有意に高かった。</li><li>2) Tfh 細胞をサブセットに分けた時、IPF 群は健常群と比較して、Tfh2 細胞の割合が上昇し、Tfh17 細胞の割合が減少していた。</li></ol>			

- 3) IPF 群は健常群と比較して、Breg 細胞の割合が有意に低下していた。
- 4) IPF 群において呼吸機能検査との関連をみたところ、Breg 細胞が低いほど DLco の変化率が大きい傾向があった。

#### 考察

IPF の病因は不明な点が多いが、今回の研究で、獲得免疫である Tfh 細胞や活性型 Tfh 細胞の上昇、Tfh 細胞のサブセットの変化や Breg 細胞の低下が認められた。自己免疫疾患やアレルギー疾患において、Tfh 細胞の活性化と病勢が相関することや、Breg 細胞が低下することが報告されている。IPF の線維化は線維芽細胞と筋線維芽細胞が、アポトーシスを回避し、継続的なコラーゲン沈着をもたらすことが原因と言われている。IPF と獲得免疫の関与に関してはいくつかの報告があり、B リンパ球活性化因子である CXCL13 が上昇し、その予後因子となることや、heat shock protein 70 などの特定の自己抗体が IPF の増悪や予後と関連すると言われている。IPF は idiopathic な疾患が基本概念であるが、その病態は heterogeneous であり、IPF の中に獲得免疫や自己抗体が深く関与した群が存在する可能性がある。そのような病態には B cell の活性化を抑える治療や自己抗体を除去する治療が有効な可能性がある。本研究では DLco の変化率と Breg の低下に正の相関があり、疾患の重症度との関連も考えられた。

#### 結論

IPF では Tfh 細胞や Breg 細胞が健常群と異なっており、従来関与が乏しいとされていた獲得免疫が強く関与する群が存在する可能性がある。

論文審査の要旨及び担当者

(令和 2 年 2 月 7 日授与)

報告番号	乙第 3082 号	氏 名	浅井 悠一郎
論文審査 担 当 者	主査 教授 高橋 弘毅		副査 教授 一宮 慎吾
	副査 教授 高橋 素子		委員 教授 小島 隆

論文題名	Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis (特発性肺線維症では末梢血濾胞性ヘルパーT 細胞と制御性 B 細胞が異常な割合を示す)
結果の要旨	
<p>IPF の病因は不明な点が多いが、今回の研究で、獲得免疫である Tfh 細胞や活性型 Tfh 細胞の上昇、Tfh 細胞のサブセットの変化や Breg 細胞の低下が認められた。自己免疫疾患やアレルギー疾患において、Tfh 細胞の活性化と病勢が相関することや、Breg 細胞が低下することが報告されている。IPF の線維化は線維芽細胞と筋線維芽細胞が、アポトーシスを回避し、継続的なコラーゲン沈着をもたらすことが原因と言われている。IPF と獲得免疫の関与に関してはいくつかの報告があり、B リンパ球活性化因子である CXCL13 が上昇し、その予後因子となることや、heat shock protein 70 などの特定の自己抗体が IPF の増悪や予後と関連すると言われている。IPF は idiopathic な疾患が基本概念であるが、その病態は heterogeneous であり、IPF の中に獲得免疫や自己抗体が深く関与した群が存在する可能性がある。そのような病態には B cell の活性化を抑える治療や自己抗体を除去する治療が有効な可能性がある。本研究では DLco の変化率と Breg の低下に正の相関があり、疾患の重症度との関連も考えられた。</p> <p>論文審査委員会は、本論文が学位論文審査基準を満たしていると判断し、博士（医学）の学位授与に値するとの結論に至った。</p>	